



POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: Ing. Vladimír Finger

Název práce: Syntéza derivátů purinu s potenciální antimykobakteriální aktivitou

Školitel: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Konzultant: doc. PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.

Oponent: doc. RNDr. Lucie Brulíková, Ph.D. (PřF UP Olomouc)

Kontaktní email oponenta: lucie.brulikova@upol.cz

Disertační práce Vladimíra Fingera popisuje syntézu purinových a pyrrolopyrimidinových derivátů a rozsáhlé SAR studie nabízející poměrně široký vhled do aplikovatelnosti těchto látek v oblasti anti-TB terapie. Téma disertační práce je vysoce aktuální, výsledky mají potenciální přesah i do aplikovaného výzkumu.

Předložená práce je zpracována na 107 stranách textu a je doplněna o 3 přílohy obsahující kopie prací týkajících se předložené disertační práce (1 originální článek, 1 přehledový článek, 1 patent). Text vlastní práce je rozdělen do několika částí: Teoretický úvod, Cíle práce, Výsledky a diskuse a Závěr. Teoretický úvod seznamuje s řešenou problematikou, léčivy, která jsou pro terapii TB dostupné, strategií vývoje nových léčiv a v poslední části autor zmiňuje známé purinové deriváty a jejich antimykobakteriální aktivitu. Právě u poslední části bych uvítala širší pojetí problematiky vzhledem k faktu, že je celá disertační práce postavena na anti-TB aktivitě purinových analog.

Těžiště práce spočívá ve výsledkové a diskusní části, která je rozdělena do dvou oblastí. V první z nich jsou shrnuty purinové deriváty, jejichž návrh a syntéza vychází z dřívějších poznatků v týmu doc. Korábečného. Autor zde sumarizuje všechny sloučeniny, které se mu podařilo v rámci této kapitoly připravit, dále popisuje anti-TB aktivitu jak prekurzorů, tak finálních sloučenin, antibakteriální aktivitu, mikrosomální stabilitu, solubilitu a cytotoxicitu. Systematickou práci se podařilo připravit velmi nadějně kandidáty s hodnotami MIC dosahujícími 1 μM . Velmi cenným závěrem v této oblasti je určení mechanismus účinku. Poznatky získané v této oblasti byly publikovány formou originálního článku v prestižním medicínálním časopise *Eur. J. Med. Chem.* a rovněž se staly podkladem pro Patent CZ 309884.

Druhá část pojednává o pyrrolopyrimidinech, jejichž návrh vychází z první diskutované purinové série derivátů. I v této oblasti se autorovi podařilo dosáhnout skvělých výsledků zahrnujících deriváty



s antimykobakteriálními aktivitami dosahujících submikromolárních koncentrací. Dle informací na str. 59 se výsledky zmíněné kapitoly staly podkladem pro patentovou přihlášku PV/1430/CZ.

Disertační práce je napsaná věcně a srozumitelně, občas se objevují některá formální pochybení a nepřesnosti a v několika případech mám jiný pohled na grafickou úpravu než autor práce. K práci mám tak několik připomínek či postřehů, jejichž výběr uvádím níže:

- Str. 18-19 – Tabulka 1 přesahuje okraje stránky.
- Na str. 21 je uvedena 2x citace 68.
- Na str. 23 a 31 se vyskytuje Tabulka 2 se stejným číslem.
- Str. 27, Schéma 1. V popisku podmínek reakce *i*) jsou uvedeny výtěžky pro *N*-7 substituovaný derivát, což neodpovídá Schématu, kde jsou uvedeny i *N*-9 deriváty.
- Str. 14 – zarovnání posledního řádku na straně.
- U Tabulky 2 na str. 31 bych v popisu zmínila, že se jedná o přehled prekurzorů, aby na první pohled bylo vše jasné.
- Předložky a spojky psané jedním písmenem by se neměly objevovat na konci řádků.
- V seznamu zkratk lze pozorovat jistou nesourodost. U některých je anglická zkratka a české vysvětlení, u některých jen český překlad. Některé zkratky jsou z mého pohledu nepřesné, např. TLC, MDR-TB.
- Z pohledu grafického mi nadpisy splývaly s textem.
- Číslování struktur na mě působilo zmatečně, začíná ještě v teoretické části práce čísly 1 a 2. Diskuse pak začíná strukturou s číslem 10 a pokračuje číslem 3.
- Závěry by si z mého pohledu zasloužily větší pozornost, zvláště pro první část výsledků.

Dotazy do diskuse:

1. Prosím, vysvětlete ještě jednou historii objevu derivátu **10** a souvislost s látkami uvedenými v Tabulce 2. Na str. 23 zmiňujete, že série 42 sloučenin z dřívějšího výzkumu byla testována v Eli Lilly, některé z nich jsou pak shrnuty v Tabulce 2 na str. 23-25. Z tohoto popisu mi není jasné, zda jste tyto deriváty syntetizoval vy nebo někdo jiný v týmu.
2. Deriváty 10 a 11 vykazují zajímavé rozdíly v antimykobakteriální aktivitě. Máte pro to nějaké vysvětlení?
3. Na straně 22 popisujete strukturní obměny purinového skeletu. Je za výběrem substituentů nějaký racionální design?
4. Na str. 26 popisujete vznik dvou regioisomerů *N*-7 a *N*-9, přičemž požadované regioisomery *N*-7 vznikají minoritně. Byly zkoušeny i jiné reakční podmínky, které by potlačily vznik regioisomeru *N*-9?



5. Pro nejučinnější látku **53** ze skupiny purinových derivátů byl vypočítán $SI = 63,88$. Myslíte si, že je tato selektivita dostatečná?
6. Poslední odstavec na str. 59 popisuje jakýsi náhled do budoucna. Můžete prosím při obhajobě více přiblížit a stručně komentovat?
7. Podílel jste se osobně na nějakém biologickém testování?

Závěrem bych ráda ocenila fakt, že Ing. Finger je autorem nejen přiložených publikací a patentu, ale také spoluautorem několika dalších článků v prestižních časopisech s vysokým impaktem. Svou práci také prezentoval na několika konferencích.

Disertační práce Ing. Vladimíra Fingera je ucelenou sumarizací dlouhodobé systematické studie purinových a pyrrolopyrimidinových analog. Výsledky jsou i přes mé připomínky výše prezentovány poměrně čtivou a srozumitelnou formou. Autor bez pochyby prokázal schopnost fundovaně diskutovat získané výsledky, a má jednoznačně předpoklady k samostatné vědecké práci. Předložená disertační práce splňuje dle mého názoru požadavky standardně kladené na tento typ prací, po úspěšné obhajobě ji **doporučuji** jako podklad k udělení titulu Ph.D.

V Olomouci dne 28. 2. 2024

doc. RNDr. Lucie Brulíková, Ph.D.

.....
Podpis